

HANS BROCKMANN und ECKARD WIMMER

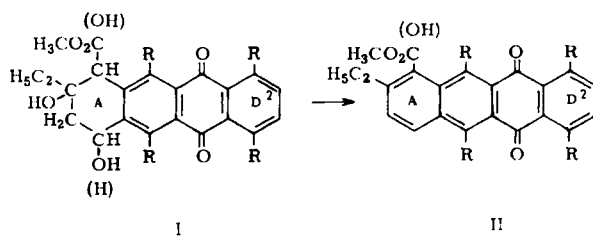
Synthese von Descarbomethoxy- η -iso-pyrromycinon und anderen Hydroxy-tetracenchinonen

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen

(Eingegangen am 28. März 1963)

Descarbomethoxy- η -iso-pyrromycinon, 1.3.6.11-Tetrahydroxy-tetracenchinon-(5.12), drei Pentahydroxy-tetracenchinone und vier Derivate des 1.4.6.11-Tetrahydroxy-tetracenchinons-(5.12) wurden synthetisiert und spektroskopisch miteinander verglichen. Die Äthylgruppe des 1.4.6.11-Tetrahydroxy-7-äthyl-tetracenchinons-(5.12) hat einen ungewöhnlich großen bathochromen Effekt.

Die von *Streptomyces*-Arten produzierten gelbroten oder roten Anthracyclinone (I)¹⁾ [Pyrromycinone und Rhodomycinone (I: 3 R = OH, 1 R = H), Iso-rhodomycinone (I: 4 R = OH)] lassen sich durch Aromatisierung ihres Ringes A in Hydroxy-tetracenchinon-Derivate (II: 3 R = OH, 1 R = H bzw. 4 R = OH) überführen, deren Konstitution Rückschlüsse auf die des zugehörigen Anthracyclinons gestattet. Da diese Hydroxy-tetracenchinone charakteristische Absorptionsspektren haben, wurde für ihre Aufklärung der spektroskopische Vergleich herangezogen, für den eine Anzahl bisher unbekannter Hydroxy-tetracenchinone zugänglich gemacht werden mußte. Über drei von ihnen ist schon berichtet worden²⁾. Im folgenden bringen wir die Synthese und Spektren von: 1. Descarbomethoxy- η -iso-pyrromycinon (VIIb) und seinem 7-Äthyl-Isomeren (VIIc). 2. 1.2.4.6.11-Pentahydroxy-tetracenchinon (VII d), 1.4.6.8.11-Pentahydroxy-tetracenchinon (VII e), 1.4.6.7.11-Pentahydroxy-tetracenchinon (VII f), 1.3.6.11-Tetrahydroxy-tetracenchinon (VIII a). 3. 1.4.6.11-Tetrahydroxy-tetracenchinon-(5.12)-carbonsäure-(7) (VII g), ihrem Lacton IX und Methylester X.



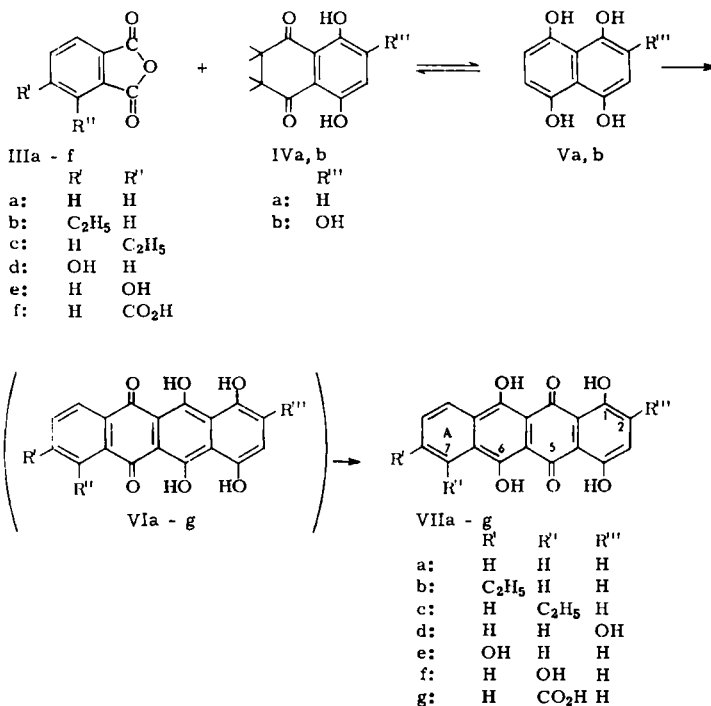
Mit Ausnahme von VIIIa sind unsere neuen Verbindungen Monosubstitutionsprodukte des 1.4.6.11-Tetrahydroxy-tetracenchinons (VIIa). Es lag daher nahe, ihre Synthese analog der von VIIa durchzuführen. VIIa entsteht in etwa 6-proz. Ausb., wenn man 1.4-Dihydroxy-naphthalin in einer Aluminiumchlorid/Kochsalz-Schmelze mit 3.6-Dihydroxy-phthalsäureanhydrid kondensiert²⁾. Eine zweite Darstellungsweise,

¹⁾ Zusammenfassung: H. BROCKMANN, Fortschr. Chem. org. Naturstoffe **21**, im Druck, Springer-Verlag, Wien 1963.

²⁾ H. BROCKMANN und W. MÜLLER, Chem. Ber. **92**, 1164 [1959].

Friedel-Crafts-Kondensation von 2.3-Dihydro-naphthazarin (IVa) mit Phthalsäure-anhydrid (IIIa), ist von K. ZAHN und P. OCHWAT angegeben³⁾, die ihrem roten Kondensationsprodukt allerdings mit Vorbehalt die Konstitution VIIa zuschrieben. Für unsere Zwecke schien dieser Weg geeigneter als der erstgenannte, denn bei ihm geht die in VIIa —g linke Molekülhälfte aus einem monosubstituierten Phthalsäureanhydrid und die rechte aus IVa oder 2.3-Dihydro-naphthopurpurin (IVb) hervor; Verbindungen, die leichter zugänglich sind als die für das erste Verfahren erforderlichen Derivate von 1.4-Dihydroxy-naphthalin bzw. 3.6-Dihydroxy-phthalsäureanhydrid. Wir haben daher zunächst die Angaben von ZAHN und OCHWAT überprüft und festgestellt, daß das rote, in geringer Ausbeute entstandene Kondensationsprodukt in der Tat mit dem aus 1.4-Dihydroxy-naphthalin und 3.6-Dihydroxy-phthalsäureanhydrid gewonnenen VIIa übereinstimmte.

Nimmt man an, daß IVa in Form seines Tautomeren Va mit Phthalsäure-anhydrid kondensiert³⁾ und das dabei zu erwartende VIa durch Umlagerung des chinoiden Systems in VIIa übergeht, so ist verständlich, daß VIIa nur in geringer Menge entsteht. Denn Va wird durch Luft sehr schnell zu Naphthazarin dehydriert und dadurch der Kondensation entzogen. Luftabschluß sollte demnach die Ausbeute erhöhen, und wie wir fanden, ist das auch der Fall. Kondensation unter reinem Stickstoff lieferte VIIa in 20-proz. Ausbeute.



³⁾ Liebigs Ann. Chem. 462, 85 [1928].

Analog dieser Darstellung haben wir dann die gewünschten Hydroxy-tetracenchinone auf den Wegen IIIa—f \rightarrow VIIa—g synthetisiert, wobei in jedem Fall versucht wurde, durch Variation der Temperatur und Reaktionszeit die Ausbeuten optimal zu machen. Sie lagen, abhängig von der Struktur der Reaktionspartner zwischen 5 und 55% d. Th.; VIIe und VIIg bildeten sich erst, als die Aluminiumchlorid/Kochsalz-Schmelze 10% Borsäure enthielt.

Alle Präparate mit Ausnahme der beiden Äthylderivate schmelzen bis 300° nicht und sind in organischen Solvenzien schwer löslich.

Descarbomethoxy- η -iso-pyrromycinon⁴⁾ entsteht aus η -Pyrromycinon durch Decarboxylierung sowie α -Hydroxylierung und hat demnach die Konstitution VIIb. Seine Synthese gelang durch Kondensation von 4-Äthyl-phthalsäureanhydrid (IIIb) mit IVa. Das in 41-proz. Ausbeute gewonnene, kristallisierte, rotbraune 1.4.6.11-Tetrahydroxy-8-äthyl-tetracenchinon-(5.12) (VIIb) stimmte im Schmp., Misch-Schmp., Absorptions- und IR-Spektrum sowie R_F -Wert mit einem Descarbomethoxy- η -iso-pyrromycinon-Präparat aus η -Pyrromycinon überein⁵⁾; womit unabhängig von anderen Argumenten ein weiterer Beweis dafür erbracht ist, daß die Äthylgruppe der Pyrromycinone und damit auch die der Rhodomycinone und Iso-rhodomycinone in β -Stellung mit Ring A verknüpft ist¹⁾.

Um zu sehen, wie weit sich VIIb von seinem Isomeren VIIc unterscheidet, wurde IVa mit 3-Äthyl-phthalsäureanhydrid (IIIc) kondensiert, wobei das dunkelbraune, kristallisierte 1.4.6.11-Tetrahydroxy-7-äthyl-tetracenchinon-(5.12) (VIIc) in 20-proz. Ausbeute anfiel. Es schmilzt höher als VIIb und unterscheidet sich von diesem charakteristisch im Absorptionsspektrum. VIIb hat in Cyclohexan, Piperidin und Schwefelsäure ein Spektrum, das dem der Stammverbindung VIIa sehr ähnlich ist (Abbild., Tab.); es gleicht darin monoalkylsubstituierten Hydroxy-naphthochinonen und Hydroxy-anthrachinonen, bei denen sich die Alkylgruppe spektroskopisch ebenfalls nur wenig bemerkbar macht. Im Gegensatz dazu liegen die Absorptionsmaxima von VIIc erheblich längerwellig. Besonders charakteristisch ist der Unterschied in Cyclohexan, in dem die beiden längstwelligen Maxima von VIIc gegen die von VIIb um 23 bzw. 21 m μ nach Rot verschoben sind und die Absorptionskurven auch in ihrer Gestalt voneinander abweichen (Abbild.).

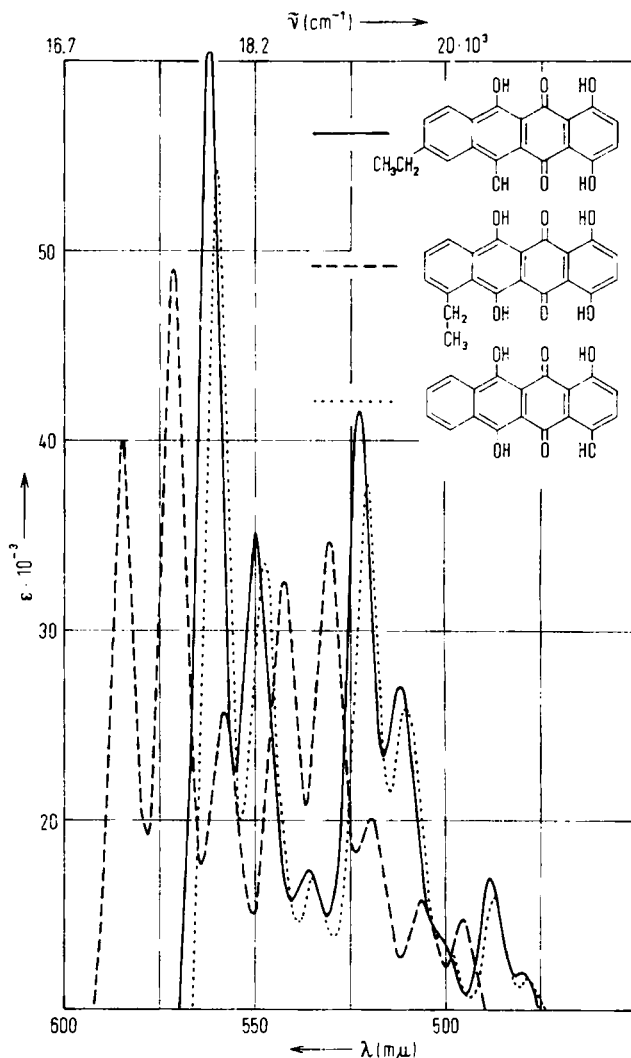
Daß eine Äthylgruppe an C-7 von VIIa stark bathochrom wirkt, an C-8 dagegen spektroskopisch kaum in Erscheinung tritt, kann schwerlich mesomeren oder induktiven Effekten zugeschrieben werden, sondern ist offenbar sterisch bedingt. Äthylrest und benachbarte 6-Hydroxygruppe behindern sich erheblich, so daß sie sich nicht coplanar einstellen können. Infolgedessen könnte Ring A, weil C-7 nicht mehr coplanar ist, spektroskopisch wie eine 4-Äthylbutadienyl-Seitenkette wirken, d. h. das Spektrum von VIIc müßte dem des unbekannten [4-Äthyl-butadienyl]-1.4.5.8-tetrahydroxy-anthrachinons gleichen. Das ist durchaus möglich, denn 1.4.5.8-Tetrahydroxy-anthrachinon hat in Cyclohexan fast das gleiche charakteristische Absorptionsspektrum wie VIIa²⁾ (λ_{\max} -Werte etwas längerwellig und ϵ_{\max} -Werte niedriger als bei

4) H. BROCKMANN und W. LENK, Chem. Ber. **92**, 1880 [1959].

5) Vorl. Mitteil.: H. BROCKMANN und E. WIMMER, Naturwissenschaften **48**, 162 [1961].

VIIa) und seine Verknüpfung mit einem 4-Äthylbutadienyl-Rest würde die Maxima erheblich nach Rot verschieben und ihre Extinktion erhöhen.

Weniger plausibel scheint uns die Annahme, daß es durch die sterische Hinderung zu einem „buttressing effect“ oder gar zu einer Umlagerung in ein Diketo-Tautomeres (OH an C-5, Carbonyl-Sauerstoff an C-6) kommt und die Äthylgruppe dadurch bathochrom wirkt.



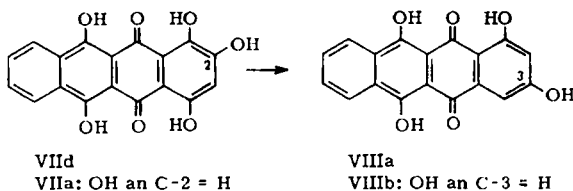
Absorptionskurven von 1.4.6.11-Tetrahydroxy-8-äthyl-tetracenchinon-(5.12) — (λ_{max}: 562, 550, 536, 522, 512, 488 mμ), 1.4.6.11-Tetrahydroxy-7-äthyl-tetracenchinon-(5.12) - - - (λ_{max}: 585, 571, 558, 542, 531, 520, 506, 495 mμ) und 1.4.6.11-Tetrahydroxy-tetracenchinon-(5.12) ····· (λ_{max}: 560, 547, 534, 521, 510, 486 mμ) in Cyclohexan

Die Löslichkeit von VIIa und seinen beiden Äthylderivaten in organischen Solvenzien ist gering und nimmt ab in der Reihenfolge VIIb > VIIc > VIIa. Alle drei lassen sich aus Chloroform mit wäßr. Alkali unter Bildung blauer, wasserunlöslicher Alkalisalze ausschütteln.

Wenn die Anthracyclinone in der Zelle der Acetathypothese entsprechend aufgebaut werden⁶⁾, ist nicht ausgeschlossen, daß auch solche entstehen, die in Ring D (I) eine β -Hydroxygruppe enthalten. Aromatisierung ihres Ringes A würde dann bei Verbindungen vom Typ der Iso-rhodomycinone (I: 4 R = OH) zu Derivaten von VIId und bei solchen vom Typ der Rhodomycinone (I: 3 R = OH, 1 R = H) zu Derivaten von VIIIa führen. Unterscheidet sich VIId spektroskopisch von VIIa und VIIIa von 1.6.11-Trihydroxy-tetracenchinon (VIIIb)²⁾, so könnte man Anthracyclinone mit einer β -Hydroxygruppe in Ring D leicht durch die zugehörigen Hydroxy-tetracenchinone (Derivate von VIId bzw. VIIIa) identifizieren. Um zu sehen, ob solche Unterschiede existieren, wurden VIId und VIIIa dargestellt.

Versuche, VIIa über sein Trichinon durch eine Thiele-Reaktion an C-2 zu hydroxylisieren⁷⁾, lieferten neben Ausgangsmaterial undefinierte Zersetzungsprodukte. Zum Ziel führt dagegen die Friedel-Crafts-Kondensation von 2.3-Dihydro-naphthopurpurin (IVb)⁸⁾ mit Phthalsäureanhydrid (IIIa) in Formamid⁹⁾. Dabei entsteht das rotbraune, kristallisierte VIId in 40-proz. Ausbeute.

Aus 1.2.4-Trihydroxy-anthrachinonen kann man die 1-Hydroxygruppe durch Dithionit reduktiv entfernen^{7,10)}. Auf VIId angewandt, liefert dieses Verfahren in 75-proz. Ausbeute kristallisiertes, rotbraunes VIIIa.



Die spektroskopischen Unterschiede zwischen VIId und VIIa sind in Chloroform und Schwefelsäure gering, deutlich dagegen in Piperidin. Gibt man zur Chloroformlösung der beiden Verbindungen 5% Pyridin, so werden die Maxima von VIId 4 m μ bathochrom verschoben, die von VIIa dagegen nicht. Dank seiner β -Hydroxygruppe hat VIId kleinere R_F -Werte (Kieselgel G, oxalsauer aktiviert, Chloroform und Ring-Papierchromatogramm, Tetralin/Eisessig/Wasser, 10:10:1) als VIIa und kann im Gegensatz zu diesem aus Chloroform mit 2*n* Natriumcarbonat unter Bildung eines blauen, wasserunlöslichen Natriumsalzes ausgeschüttelt werden.

⁶⁾ H. BROCKMANN und H. BROCKMANN JR., Chem. Ber. **94**, 2681 [1961].

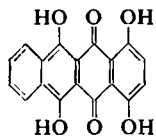
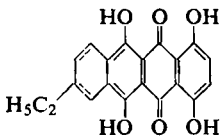
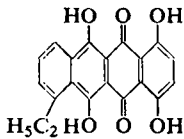
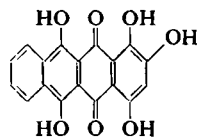
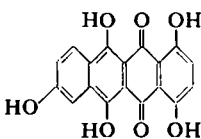
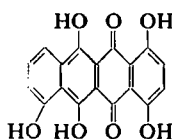
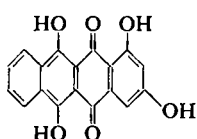
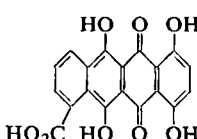
⁷⁾ H. BROCKMANN und W. MÜLLER, Chem. Ber. **91**, 1920 [1958].

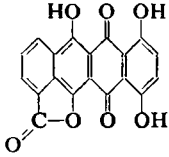
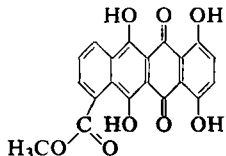
⁸⁾ D. B. BRUCE und R. H. THOMSON, J. chem. Soc. [London] **1952**, 2759. Die hier angegebene Darstellung von 2.3-Dihydro-naphthopurpurin haben wir, wie im Versuchsteil beschrieben, dadurch verbessert, daß mit Zinn(II)-chlorid in Eisessig statt in Salzsäure reduziert wird.

⁹⁾ BADISCHE ANILIN- & SODA-FABRIK (Erf.: W. BRAUN), Dtsch. Bundes-Pat. 878647 Kl. 120; C. **1955**, 11288.

¹⁰⁾ FARBWERKE HOECHST AG., VORMALS MEISTER LUCIUS & BRÜNING, Dtsch. Reichs-Pat. 212697; C. **1909** II, 768.

Farbe und Absorptionsmaxima (in $m\mu$) von Hydroxytetracenchinonen in Chloroform, Schwefelsäure und Piperidin

		Chloroform		Schwefelsäure		Piperidin	
VII a		561 521	rot 549 513	blau 617 575	blau 620 574 *)		
VII b		562 523	rot 551 512	violett 618 576	blau 619 575		
VII c		586 542	violett 572 531 559 520	blau 626 582	blau 629 584		
VII d		556 516	rot 546 507	blau 621 575	violett 594 550		
VII e		565 490	rot 525	blau 625 578	blau 615 573		
VII f		584 504	blaustichig rot 540	blau 654 603	blau 623 575		
VIII a		527	gelbrot 492	violett 587 554	violett 594 554		
VII g		565 525	rot 552 513	blau 625	blau 626 581 *)		

		Chloroform	Schwefelsäure	Piperidin
IX		gelbrot 539 526	blau 625	blau 631 583 *)
X		565 552 525 512	blau 625	blau 626 581 *)

*) Mit einem geeichten Prismenspektroskop gemessen. Alle anderen Maxima aus Absorptionskurven (Zeiss-Spektral-Photometer PM Q2).

Ebensolche Unterschiede im Dünnschichtchromatogramm und gegen $2n$ Natriumcarbonat zeigen VIIIa und VIIIb. Während sich VIIIb aus seiner Chloroformlösung mit $2n$ Natriumcarbonat nicht ausschütteln läßt, bildet VIIIa ein wasserunlösliches, violettes Natriumsalz. Außerdem absorbiert VIIIa in Chloroform kürzerwellig, in Schwefelsäure dagegen längerwellig als VIIIb.

Damit ist gezeigt, daß man Anthracyclinone mit einer β -Hydroxygruppe in Ring D an Hand der zugehörigen Hydroxy-tetracenchinone (Derivate von VIIId oder VIIIa) einwandfrei identifizieren kann.

Weder durch katalytische Hydrierung in Triäthanolamin/Äthanol (mit Palladium-Katalysator) noch durch 3stdg. Kochen mit Jodwasserstoffsäure/Phenol läßt sich die 3-Hydroxygruppe von VIIIa reduktiv entfernen, ein Ergebnis, das für die Konstitutionsermittlung des β -Rhodomycinons von Interesse war¹¹⁾.

Die beiden Pentahydroxy-tetracenchinone VIIe und VIIf wurden synthetisiert, weil bei der Konstitutionsermittlung des β -Iso-rhodomycinons¹²⁾ und β -Rhodomycinons¹¹⁾ geklärt werden sollte, wie sich das Spektrum von VIIa ändert, wenn man in Ring A eine α -Hydroxygruppe einführt und damit die Frage auftauchte, ob sich das 7-Hydroxy- und 8-Hydroxy-Derivat von VIIa spektroskopisch ebenso weitgehend unterscheiden wie das 7-Äthyl-Derivat VIIc und 8-Äthyl-Derivat VIIb.

VIIe erhielten wir in 5-proz. Ausbeute aus 4-Hydroxy-phthalsäureanhydrid (IIIId) und IVa; VIIf in 5-proz. Ausbeute aus 3-Hydroxy-phthalsäureanhydrid (IIIe) und IVa. Mit ihnen und VIIId sind zum ersten Mal Pentahydroxy-tetracenchinone zugänglich geworden.

Die Maxima von VIIa, VIIe und VIIf in Chloroform und Schwefelsäure zeigen: Einführung einer Hydroxygruppe in Ring A von VIIa wirkt bathochrom und zwar in α - viel stärker als in β -Stellung. In diesen beiden Solvenzien sind die Unterschiede zwischen VIIe und VIIf ähnlich groß wie zwischen den Äthylderivaten VIIb und VIIc. In Piperidin dagegen wirkt die 8-Hydroxygruppe hypsochrom, während sich die 7-Hydroxygruppe im Spektrum kaum bemerkbar macht.

¹¹⁾ H. BROCKMANN, P. BOLDT und J. NIEMEYER, Chem. Ber. **96**, 1356 [1963].

¹²⁾ H. BROCKMANN und W. RODE, unveröffentlicht.

Bei der 1.4.6.11-Tetrahydroxy-tetracenchinon-(5.12)-carbonsäure-(7) (VIIg) interessierte uns außer ihrem Spektrum die Veresterung und Lactonbildung. Umwandlung in ein Lacton sollte — nach vorheriger Verseifung — bei allen Anthracyclinonen möglich sein, die in *peri*-Stellung zur Carbomethoxygruppe eine Hydroxygruppe tragen. Lactonbildung kann daher zum Nachweis einer solchen Hydroxygruppe dienen.

Die rotbraune, kristallisierte Säure VIIg erhielten wir in 57-proz. Ausbeute durch Kondensation von IVa mit Hemimellitsäure-anhydrid (III_f). Sie verwandelt sich oberhalb von 200° unter Wasserabspaltung in das hellrote Lacton IX, das nach Hochvakuumsublimation kristallisierte und chromatographisch einheitlich war. Erwartungsgemäß unterscheidet sich sein Spektrum typisch von dem der Säure VIIg. Konz. Schwefelsäure oder wäbr. Alkali verseifen das Lacton schnell zur Säure VIIg. IX ist in seinem Absorptionsspektrum dem des η -Iso-pyrrumycinonsäure-lactons¹³⁾ sehr ähnlich und bestätigt damit dessen Konstitution.

Die Veresterung von VIIg wird durch die zur Carboxygruppe *peri*-ständige Hydroxygruppe erschwert. Diazomethan war ungeeignet, weil es die phenolischen Hydroxygruppen (auch bei Abwesenheit von Methanol) z. T. methyliert. Erhitzen des Silber-salzes von VIIg mit Methyljodid (24 Stdn., 115°) lieferte neben Zersetzungsprodukten den Methylester nur in 12-proz. Ausbeute. Am besten bewährte sich die Veresterung mit an Chlorwasserstoff gesättigtem Methanol, wobei nach 24 Stdn. zwar nur 5–10% umgesetzt waren, das Ausgangsmaterial aber unverändert abgetrennt und erneut verestert werden konnte. Nach Hochvak.-Sublimation war der kristallisierte, rote Methylester X chromatographisch einheitlich. Er kann im Gegensatz zur Säure aus Chloroform nicht mit wäbr. Natriumhydrogencarbonat ausgeschüttelt werden.

Die Absorptionsmaxima der Säure VIIg und ihres Methylesters X haben in Cyclohexan und Chloroform die gleiche Lage; in Cyclohexan sind die beiden längstwelligen Banden gegen die der Stammverbindung VIIa um 5 m μ nach Rot verschoben. Obgleich sie sich — behindert durch die zu ihnen *peri*-ständige Hydroxygruppe des Ringes B — nicht coplanar zum Ringsystem einstellen können, wirken Carboxy- und Carbomethoxygruppe bathochrom; wahrscheinlich aus den gleichen Gründen wie eine an C-7 stehende Äthylgruppe.

Bis-anhydro- ϵ -iso-rhodomycinon¹⁴⁾, das 8-Äthylderivat von X hat das gleiche charakteristische Absorptionsspektrum wie X. Da eine Äthylgruppe an C-8 von VIIa die längstwelligen Maxima in Cyclohexan gegen die von VIIa um 1–2 m μ nach Rot verschiebt, war zu erwarten, daß die längstwelligen Maxima des Bis-anhydro- ϵ -iso-rhodomycinons in Cyclohexan bei gleicher Gestalt der Absorptionskurve um 1–2 m μ längerwellig liegen als die von X. Wie wir fanden, trifft dies auch zu. Diese Übereinstimmung zwischen erwarteten und gefundenen λ_{max} -Werten ist unabhängig von anderen Beweisen ein weiteres Argument dafür, daß die Carbomethoxygruppe des Bis-anhydro- ϵ -iso-rhodomycinons in *peri*-Stellung zu einer Hydroxygruppe des Ringes B steht.

¹³⁾ W. LENK, Dissertat. Univ. Göttingen 1961.

¹⁴⁾ H. BROCKMANN und P. BOLDT, Chem. Ber. 94, 2174 [1961].

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1.4.6.11-Tetrahydroxy-8-äthyl-tetracenchinon-(5.12) (Descarbomethoxy- η -iso-pyrromycinon) (VIIb): In eine unter Stickstoff gehaltene, auf 200° erhitzte Schmelze aus 6 g Aluminiumchlorid und 1.2 g Natriumchlorid gab man unter Rühren anteilweise innerhalb einer Stde. ein feingepulvertes, über P₂O₅ getrocknetes Gemisch aus 0.5 g 2.3-Dihydro-naphthazarin (IVa) und 0.46 g 4-Äthyl-phthalsäureanhydrid (IIIb)¹⁵ und hielt noch 2 Stdn. auf 220°. Die erkaltete Schmelze erhitzte man mit 25 ccm 20-proz. Salzsäure und extrahierte den getrockneten, mit Seesand verriebenen Rückstand im Soxhlet-Apparat 8 Stdn. mit 80 ccm Benzol. Das aus dem Benzolauszug in rotbraunen Blättchen vom Schmp. 233° (BERL-Block, kor.) auskristallisierte VIIb war chromatographisch (saures Kieselgel/Chloroform) einheitlich. Ausb. 0.37 g (41 % d. Th.). In Pyridin, Chloroform und Benzol wenig löslich.

C₂₀H₁₄O₆ (350.3) Ber. C 68.57 H 4.03 Gef.*) C 68.39 H 4.01

*) sublimiert i. Hochvak. bei 180°.

Descarbomethoxy- η -iso-pyrromycinon (VIIb) aus η -Pyrromycinon¹³): Die blaue Lösung von 157 mg Descarbomethoxy- η -pyrromycinon⁴) (aus η -Pyrromycinon) in 100 ccm konz. Schwefelsäure p. a. schüttelte man mit 500 mg frisch gefälltem Mangandioxyd, bis nach einigen Min. die rote Fluoreszenz verschwunden und die Farbe stumpfblau geworden war, goß in 250 ccm Wasser und extrahierte mit insgesamt 200 ccm Benzol. Die mit 5-proz. wäßr. Natriumhydrogensulfat gewaschene, über Natriumsulfat getrocknete, rote Benzollösung filtrierte man durch eine Säule aus aktivem Kieselgel und wusch mit Benzol nach. Das Eluat der am schnellsten wandernden Hauptzone hinterließ beim Verdampfen VIIb, das aus Eisessig oder Benzol/Ligroin (1 : 1) in rotbraunen Blättchen vom Schmp. 232° kristallisierte. Es gab im Gemisch mit synthetischem VIIb keine Schmp.-Erniedrigung und stimmte mit diesem im Absorptionsspektrum (in Chloroform), IR-Spektrum und R_F-Wert (Dünnschichtplatte, Kieselgel G, mit Oxalsäure aktiviert, Lösungsmittel: Benzol) überein.

C₂₀H₁₄O₆ (350.3) Ber. C 68.57 H 4.03 Gef.*) C 68.37 H 4.04

*) sublimiert i. Hochvak. bei 180°.

1.4.6.11-Tetrahydroxy-7-äthyl-tetracenchinon-(5.12) (VIIc): 0.15 g IVa und 0.14 g 3-Äthyl-phthalsäureanhydrid (IIIc)¹⁵ kondensierte man wie bei der Darstellung von VIIb und arbeitete in gleicher Weise auf. Aus dem Benzolauszug kristallisierte VIIc in dunkelbraunen, bei 238–241° schmelzenden Nadeln (BERL-Block, kor.), die in Pyridin, Chloroform und Benzol noch weniger löslich sind als VIIb. Ausb. 88 mg (20 % d. Th.).

C₂₀H₁₄O₆ (350.3) Ber. C 68.57 H 4.03 Gef.*) C 68.83 H 3.93

*) sublimiert i. Hochvak. bei 190°.

2.3-Dihydro-naphthopurpurin (IVb): 5.2 g Naphthopurpurin-triacetat¹⁶) löste man unter Rühren in 25 ccm konz. Schwefelsäure, versetzte die tiefrote Lösung mit 25 ccm Wasser, erhitzte 3 Stdn. auf dem Dampfbad und verdünnte mit 50 ccm Wasser. Das ausgefallene Naphthopurpurin war im Ringchromatogramm (Tetralin/Eisessig/Wasser, 10:10:1, R_F = 0.5) einheitlich.

Zu einer 60° warmen Lösung von 1 g Naphthopurpurin in 25 ccm Eisessig gab man unter Rühren anteilweise 5 g gepulvertes Zinn(II)-chlorid, rührte noch 1 Stde. bei 90°, versetzte mit 75 ccm heißer 3*n* HCl und extrahierte nach Erkalten mit 650 ccm Chloroform. Aus der mit 50 ccm Wasser gewaschenen, über Na₂SO₄ getrockneten und unter Stickstoff auf 40 ccm eingeeengten Chloroformlösung kristallisierte gelbes IVb (510 mg) vom Schmp. 231° aus.

Verdampfen der Mutterlauge i. Vak. und Umkristallisieren des Rückstandes aus Benzol gab 115 mg IVb. Beide Fraktionen zeigten im Ring-Papierchromatogramm (Tetralin/Eisessig/

¹⁵) H. PINES und CHAO-TUNG CHEN, J. Amer. chem. Soc. **81**, 928 [1959].

¹⁶) J. F. GARDEN und R. H. THOMSON, J. chem. Soc. [London] **1957**, 2486.

Wasser, 10 : 10 : 1) neben der gelben Zone von IVb ($R_F = 0.4$) eine nur im UV-Licht sichtbare, blau fluoreszierende ($R_F = 0.65$) von IVa.

$C_{10}H_8O_5$ (208.2) Ber. C 57.69 H 3.87 Gef.*) C 57.88 H 3.92

*) 8 Stdn. i. Hochvak. bei 20° getrocknet.

1.2.4.6.11-Pentahydroxy-tetracenchinon-(5.12) (VII d): 2 g frisch destilliertes Formamid vermischte man mit 10 g Aluminiumchlorid (Wärme- und Gas-Entwicklung, Geruch nach Blausäure), erwärmte unter Rühren auf 80°, gab in die klar gewordene Lösung unter Stickstoff ein fein zerriebenes, über P_2O_5 getrocknetes Gemisch aus 0.25 g IVb und 0.25 g *Phthalsäureanhydrid* (IIIa) und erhitzte 12 Stdn. auf 130°. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde 10 Min. mit 100 ccm 4*n* HCl gekocht, der Rückstand getrocknet, mit Secsant verrieben und im Soxhlet-Apparat erschöpfend (12 Stdn.) mit 150 ccm Chloroform extrahiert. Aus dem auf 20 ccm eingeeengten Chloroformextrakt schieden sich rotbraune Kristalle (315 mg) ab, deren Ring-Papierchromatogramm (Tetralin/Eisessig/Wasser, 10 : 10 : 1) drei Zonen zeigte. Zur Reinigung wurde aus Chloroform an 18 Säulen (6 × 35 cm) aus saurem Kieselgel chromatographiert. Die vereinigten Chloroform-Eluate der roten (am schnellsten wandernden) Hauptzone wurden auf 30 ccm eingeeengt, worauf sich VII d in rotbraunen, glänzenden Blättchen (166 mg) abschied. VII d ist wenig löslich in Eisessig und Chloroform, schwer löslich in Benzol.

$C_{18}H_{10}O_7$ (338.3) Ber. C 63.91 H 2.98 Gef.*) C 64.35 H 2.95

*) sublimiert i. Hochvak. bei 220°.

1.4.6.8.11-Pentahydroxy-tetracenchinon-(5.12) (VII e): Zu einer unter Stickstoff auf 160° erwärmten Schmelze aus 8 g Aluminiumchlorid, 1.6 g Natriumchlorid und 1 g feingepulverter Borsäure gab man innerhalb einer Stde. unter Rühren ein feingepulvertes Gemisch aus 0.15 g 4-Hydroxy-phthalsäureanhydrid (III d) und 0.18 g IVa, erhitzte 2 Stdn. auf 220° und verarbeitete die Schmelze wie bei VII d. Den aus dem eingeeengten Chloroformextrakt ausgefallenen schwarzen Niederschlag (72 mg) löste man in 70 ccm siedendem Eisessig, filtrierte, versetzte mit 20 ccm siedendem Wasser und erhitzte 5 Stdn. auf dem Wasserbad. Dabei schied sich VII e in roten Nadeln ab, die aus Eisessig/Wasser umkristallisiert wurden. VII e ist mäßig löslich in Eisessig, schwer löslich in Chloroform.

$C_{18}H_{10}O_7$ (338.3) Ber. C 63.91 H 2.98 Gef.*) C 63.99 H 3.07

*) 8 Stdn. bei 125° i. Hochvak. getrocknet.

1.4.6.7.11-Pentahydroxy-tetracenchinon-(5.12) (VII f): In eine auf 150° erhitzte, unter Stickstoff gehaltene Schmelze aus 5 g Aluminiumchlorid und 1 g Natriumchlorid gab man unter Rühren innerhalb einer Stde. ein feingepulvertes, über P_2O_5 getrocknetes Gemisch aus 1 g 3-Hydroxy-phthalsäureanhydrid (III e) und 0.2 g IVa und erwärmte 2 Stdn. auf 195°. Die erkaltete Schmelze wurde wie bei der Darstellung von VII d aufgearbeitet. Das aus dem eingeeengten Chloroformextrakt ausgefallene rohe VII f (44 mg) chromatographierte man aus 150 ccm Chloroform an zwei Säulen (4.5 × 60 cm) aus saurem Kieselgel. Aus dem eingeeengten Eluat der roten Hauptzone kristallisierte VII f in schwarzen, grün glänzenden Nadeln. Es ist mäßig löslich in Chloroform, schwer löslich in Benzol.

$C_{18}H_{10}O_7$ (338.3) Ber. C 63.91 H 2.98 Gef.*) C 64.13 H 2.84

*) 8 Stdn. bei 75° i. Hochvak. getrocknet.

1.3.6.11-Tetrahydroxy-tetracenchinon-(5.12) (VIII a): Zu 3-proz. wäBr. Natriumhydroxyd, durch das Stickstoff strömte, gab man 60 mg VII d und 0.4 g Natriumdithionit, erhitzte 1 Stde. auf 90°, gab nochmals 0.4 g Natriumdithionit hinzu und hielt weitere 2 Stdn. bei 90°. Durch die abgekühlte, rot gewordene Lösung saugte man 20 Min. lang Luft, säuerte mit 2*n* HCl an, kochte den trockenen Niederschlag, um den aus Natriumdithionit entstandenen Schwefel zu entfernen, zweimal mit Schwefelkohlenstoff aus und chromatographierte ihn

(41 mg) in Anteilen von 8 mg aus 80 ccm Chloroform an Kieselgelsäulen (4×120 cm, Korngröße < 0.08 mm, mit Oxalsäure aktiviert). Das aus der gelben Hauptzone mit Chloroform eluierte *VIIIa* kristallisierte aus Eisessig/Wasser in rotbraunen Nadeln. Mäßig löslich in Aceton, schwer löslich in Chloroform.

$C_{18}H_{10}O_6$ (322.3) Ber. C 67.08 H 3.13 Gef.*) C 67.79 H 3.14

*) 10 Stdn. bei 140° i. Hochvak. getrocknet.

Versuche zur Reduktion von 1.3.6.11-Tetrahydroxy-tetracenchinon-(5.12) (VIIIa)

a) *Hydrierung*: Eine Lösung von 5 mg *VIIIa* in 6 ccm Triäthanolamin/Äthanol (1 : 1) wurde mit 50 mg Bariumsulfat/Palladiumoxyd (Degussa) 1 Stde. unter Wasserstoff geschützt, mit 5 ccm Äthanol verdünnt, vom Katalysator abfiltriert und mit 20 ccm n H_2SO_4 angesäuert. Der abzentrifugierte rote Niederschlag zeigte im Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel G, sauer, Chloroform) nur eine Zone mit dem R_F -Wert des Ausgangsmaterials. 1.6.11-Trihydroxy-tetracenchinon-(5.12) (*VIIIb*) hat einen erheblich größeren R_F -Wert.

b) *Jodwasserstoffsäure*: 10 mg *VIIIa* und 1 g Phenol kochte man 3 Stdn. in 5 ccm Jodwasserstoffsäure (d 1.7). Der nach Erkalten abfiltrierte, mit wäbr. Natriumthiosulfat und Wasser gewaschene Niederschlag gab im Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel G, sauer, Chloroform) nur eine Zone mit dem R_F -Wert des Ausgangsmaterials.

1.4.6.11-Tetrahydroxy-tetracenchinon-(5.12)-carbonsäure-(7) (VIIg): In eine auf 150° erhitzte, unter Stickstoff gehaltene Schmelze aus 12 g Aluminiumchlorid, 2.4 g Natriumchlorid und 1.8 g Borsäure gab man unter Rühren innerhalb 1 Stde. ein feingepulvertes, über P_2O_5 getrocknetes Gemisch aus 0.35 g *IVa* und 0.55 g *Hemimellitisäure-anhydrid* (*IIIf*) und erhitzte unter Rühren 1 Stde. auf 180° . Die erkaltete Schmelze behandelte man zweimal mit 100 ccm heißer 2 n HCl und extrahierte den getrockneten, dunkelbraunen Rückstand wiederholt mit insgesamt 200 ccm siedendem Eisessig. Aus der bei 95° mit siedendem Wasser versetzten Eisessiglösung kristallisierte *VIIg* in rotbraunen Nadeln, die im Dünnschichtchromatogramm (saurer Kieselgel G, Chloroform) nur eine Zone bildeten. Ausb. 380 mg (57% d. Th.). *VIIg* ist in Aceton und Eisessig mäßig, in Benzol und Chloroform schwer löslich.

$C_{19}H_{10}O_8$ (366.3) Ber. C 62.30 H 2.75 Gef.*) C 61.87 H 2.83

*) 12 Stdn. bei 130° i. Hochvak. getrocknet.

1.4.6.11-Tetrahydroxy-tetracenchinon-(5.12)-carbonsäure-(7)-lacton (IX): In einem Sublimationsrohr erhitzte man 30 mg *VIIg* i. Hochvak. auf 220° . Das als hellrotes, kristallines Sublimat abgeschiedene *IX* wurde durch nochmalige Sublimation gereinigt. Es ist mäßig löslich in Chloroform, schwer löslich in Benzol.

$C_{19}H_8O_7$ (348.3) Ber. C 65.25 H 2.32 Gef.*) C 65.54 H 2.50

*) sublimiert i. Hochvak. bei 220° .

1.4.6.11-Tetrahydroxy-tetracenchinon-(5.12)-carbonsäure-(7)-methylester (X): Eine Suspension von 50 mg *VIIg* in 100 ccm absol., mit HCl gesättigtem Methanol kochte man 24 Stdn. unter Durchleiten von HCl, filtrierte die hellrote Lösung ab und extrahierte den Rückstand erschöpfend mit Chloroform. Das Ungelöste kochte man erneut mit HCl gesättigtem Methanol, extrahierte das Ungelöste wiederum mit Chloroform und wiederholte die Veresterung und anschließende Chloroformextraktion nochmals. Die vereinigten Chloroformauszüge wurden unter Nachwaschen mit Chloroform an saurem Kieselgel chromatographiert, wobei sich zwei Zonen bildeten. Die obere enthielt Ausgangsmaterial (*VIIg*), die untere den Methylester *X* (22 mg), der nach zweimaliger Sublimation i. Hochvak. im Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel G, Chloroform) eine Zone bildete. Der rote, kristalline Ester löst sich gut in Chloroform und Benzol, mäßig dagegen in Eisessig.

$C_{20}H_{12}O_8$ (380.3) Ber. C 63.16 H 3.18 Gef.*) C 62.71 H 3.22

*) sublimiert i. Hochvak. bei 200° .